

Résultats encourageants de la première phase de l'essai clinique de phase 2a pour le traitement de la maladie d'Alzheimer avec le NanoLithium

Montpellier, le 20 septembre 2024 à 8h00 – **MEDESIS PHARMA, société de biotechnologie pharmaceutique développant des candidats médicaments à partir de sa technologie propriétaire d'administration de principes actifs en nano micelles par voie muqueuse endo-buccale, Aonys[®], annonce aujourd'hui les premiers résultats encourageants de son étude NanoLi AD, évaluant la sécurité et l'efficacité clinique de NanoLithium NP03 sur 68 patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à sévère après 3 mois de traitement.**

Docteur Jean-Claude Maurel, CEO, Président du directoire et fondateur de Medesis Pharma commente : « Nous sommes satisfaits des premiers résultats encourageants de notre étude clinique NanoLi AD. Ce premier essai exploratoire de petite taille, destiné à mettre en évidence l'intérêt de notre candidat médicament, démontre une bonne tolérance, sans aucun effet secondaire notable. De plus, l'amélioration des patients traités avec notre candidat médicament est bien supérieure à celle des patients ayant reçu le placebo et conforme à l'effet attendu par les cliniciens. Sur cette base, rien ne s'oppose à ce que nous engagions des discussions avec d'éventuels partenaires industriels, notamment dans le but de lancer des études cliniques réglementaires permettant dans un second temps la mise sur le marché du NanoLithium AD. Alors que la Journée Mondiale Alzheimer se déroule ce 21 septembre 2024, nous sommes fiers que Medesis Pharma ouvre la voie à une nouvelle forme de traitement pour les millions de malades d'Alzheimer. »

Professeur Jacques Touchon, Professeur Émérite de l'université de Montpellier, Rédacteur en chef du Journal of Prevention of Alzheimer's disease (JPAD), coprésident et membre fondateur de la conférence Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD), membre du conseil scientifique de Medesis Pharma ajoute : « Les troubles psycho-comportementaux associés à la Maladie d'Alzheimer posent un difficile problème dans la prise en charge des patients, car les traitements utilisés sont peu efficaces et surtout ont des effets secondaires importants. Ces premiers résultats obtenus dans cette phase IIa, prochainement complétés, justifient pleinement la poursuite du développement clinique du NanoLithium dans les troubles psycho-comportementaux de la Maladie d'Alzheimer. »

NanoLithium : candidat médicament pour le traitement de la Maladie d'Alzheimer

NanoLithium est la formulation dans la microémulsion Aonys du citrate de lithium. Son indication thérapeutique concerne le traitement des symptômes Neuropsychiatriques associés à la Maladie d'Alzheimer et la réduction de l'évolution de la maladie, en agissant sur l'ensemble des mécanismes en cause dans la maladie, associée à un effet neuroprotecteur.

Le citrate de lithium et le carbonate de lithium sont commercialisés depuis plus de 50 ans pour le traitement des troubles bipolaires. Le potentiel du lithium a fait l'objet de nombreuses études et des données robustes supportent son utilisation dans le traitement des troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer. Plusieurs articles scientifiques issus des travaux réalisés en collaboration avec le Laboratoire de Neuropharmacologie de l'Université McGill à Montréal supportent l'activité thérapeutique du NanoLithium¹.

¹ Wilson EN, Do Carmo S, Iulita MF, Hall H, Ducatenzeiler A, Marks AR, Allard S, Jia DT, Windheim J, Cuello AC (2017) BACE1 inhibition by microdose lithium formulation NP03 rescues memory loss and early stage amyloid neuropathology. Transl Psychiatry 7, e1190.

La formulation du lithium citrate dans la microémulsion Aonys permet d'améliorer drastiquement la pharmacocinétique et la biodisponibilité intracellulaire du lithium, en particulier dans les cellules du Système Nerveux Central. Avec Aonys, la dose active administrée chez l'homme est 50 fois inférieure aux formulations habituelles. Le produit est administré dans la bouche, de façon quotidienne. Il bénéficie d'une solide protection par des brevets internationaux.

L'étude clinique NanoLi AD sur le NanoLithium développé par Medesis Pharma

Introduction - NanoLi AD est une étude de preuve de concept française, menée dans 8 centres (Toulouse, Montpellier, Marseille, Lille, Limoges, Lyon, Paris et Strasbourg), prospective, multicentrique, randomisée (1:1), contrôlée par placebo, en groupes parallèles et en double aveugle. Elle est enregistrée dans les bases internationales sur le n° NCT05423522. Les patients ont été randomisés dans deux bras : NanoLithium NP03 et Placebo, sur la première phase de traitement de 12 semaines. 63 patients recrutés ont pu être analysés conformément au protocole, 30 patients ont reçu de façon aléatoire et en aveugle le produit expérimental et 33 le placebo, associé à un traitement symptomatique standard. Débutée en mai 2022, elle évalue la tolérance et l'efficacité du futur médicament chez des malades présentant une forme modérée ou évoluée de la maladie. La conduite de cette étude a été confiée à la société Excelya, selon les Bonnes Pratiques Cliniques, ainsi que l'exploitation statistique des résultats, de la première et de la deuxième phase.

Critères - Le critère de jugement de cet essai est l'échelle NPI-12. Celle-ci mesure 12 troubles du comportement au moyen d'un score constitué d'une échelle de gravité en 3 grades et d'une échelle de retentissement de 5 degrés successifs. Le score NPI (Inventaire Neuropsychiatrique) couvre une variété de symptômes allant des troubles du sommeil à l'apathie, en passant par la dépression, l'anxiété, les hallucinations, la désinhibition et l'agressivité.

Une première mesure est effectuée avant traitement, puis 12 semaines plus tard. La différence des scores entre le début de l'essai et le point d'analyse permet de juger de la trajectoire d'amélioration, ou de non-dégradation des patients alloués dans chacun des groupes de traitements, NanoLithium ou placebo. L'analyse statistique permet de tester si les différences observées ne sont pas le fait du hasard. L'analyse clinique permet de dire si la différence observée a ou non un intérêt médical pour les patients atteints de la même affection et présentant le même type de troubles.

Différence observée - La différence moyenne observée en fin d'essai entre les 2 groupes traités est de l'ordre de 2 points (1,96 précisément), en faveur du NanoLithium, ce qui, dans l'absolu, correspond à un effet clinique intéressant et attendu au regard de l'échelle utilisée (soit 40% d'amélioration supplémentaire sous traitement par rapport au placebo). Sur le plan statistique, cette différence est dite 'non-significative', car n'atteignant pas le niveau nécessaire pour exclure un effet qui serait aléatoire. La dispersion des valeurs et le petit effectif ne permettent pas une conclusion statistique.

Tolérance - La tolérance au NanoLithium, comparativement au placebo, est évaluée par le nombre, le type et la sévérité des effets secondaires recueillis tout au long des 12 semaines de traitement, les éventuelles anomalies biologiques lors des bilans sanguins de début et de fin de traitement concernant notamment, mais pas exclusivement les fonctions hépatique, rénale, thyroïdienne, sanguine, et par ailleurs l'électrocardiogramme et les données de l'examen physique médical. Et enfin l'examen neuropsychiatrique des patients.

La comparaison des 2 groupes de traitement ne fait pas apparaître d'effets secondaires en fréquence, type ou nombre plus importants dans le groupe traité par NanoLithium que dans le groupe recevant le placebo. Il en est

Wilson EN, Do Carmo S, Iulita MF, Hall H, Austin GL, Jia DT, Malcolm JC, Foret MK, Marks AR, Butterfield DA, Cuello AC (2018) Microdose Lithium NP03 Diminishes Pre-Plaques Oxidative Damage and Neuroinflammation in a Rat Model of Alzheimer's-like Amyloidosis. *Curr Alzheimer Res* 15, 1220–1230.

Wilson EN, Do Carmo S, Welikovich LA, Hall H, Aguilar LF, Foret MK, Iulita MF, Jia DT, Marks AR, Allard S, Emmerson JT, Ducatenzeiler A, Cuello AC (2020) NP03, a Microdose Lithium Formulation, Blunts Early Amyloid Post-Plaques Neuropathology in McGill-R-Thy1-APP Alzheimer-Like Transgenic Rats. *J Alzheimers Dis* JAD 73, 723–739.

Guillot, Solene et al. 'Lithium, a Treatment Option for Alzheimer's Disease? A Review of Existing Evidence and Discussion on Future Perspectives'. 1 Jan. 2023 : 1 – 10.

de même pour les troubles neuropsychiatriques. Le bilan biologique, y compris endocrinien, donne des résultats également comparables entre les groupes. L'examen physique est également comparable, ainsi que l'électrocardiogramme. On peut donc en conclure que la tolérance du produit à l'essai est bonne et ne se différencie pas de celle observée dans le groupe ayant reçu le placebo.

Conclusion préliminaire - Sur le plan clinique, on observe une réduction globale du score NPI-12 dans les 2 groupes, autrement dit une amélioration. En valeur absolue, celle-ci est plus importante dans le groupe traité par le NanoLithium que dans le groupe placebo (diminution de 5,9 points contre 3,17 points), soit une différence absolue de 1,96 point entre les groupes. (amélioration de 40% pour le groupe traité). Il est à noter qu'à l'inclusion, le groupe destiné à recevoir le NanoLithium était plus sévèrement atteint que le groupe contrôle avec un score total de 26 points contre 21,6 soit 5,4 points de différence. Il est à noter également qu'une amélioration sous placebo n'est en rien inattendue dans le cadre d'un essai clinique, les patients étant mieux environnés qu'en pratique médicale usuelle.

La dispersion des valeurs et le petit effectif de malades ne permettent pas une conclusion statistique dès maintenant, mais ils justifient pleinement la poursuite du développement au profit de patients qui sont toujours en attente d'options thérapeutiques supplémentaires efficaces.

L'étude clinique NanoLi AD, 2^{ème} phase toujours en cours

L'étude est actuellement suivie par une deuxième période de 36 semaines de traitement en ouvert pour tous les patients de chaque bras. Les objectifs secondaires qui sont évalués sur 48 semaines de traitement au total sont :

- Évaluer la sécurité de NanoLithium NP03 pendant 48 semaines (12 semaines pour la période en double aveugle et 36 semaines pour la période en ouvert) chez des patients atteints de MA dans les stades légers à sévères.
- Évaluer l'efficacité de NanoLithium NP03 sur les symptômes de l'agitation, la progression des performances cognitives, la progression des troubles psycho-comportementaux, la progression de l'hypométabolisme cortical dans les régions pariéto-temporales.
- Déterminer l'effet potentiel de traitement de fond du NanoLithium sur la progression des biomarqueurs périphériques biologiques physiopathologiques de la MA (amyloïde, neurofilaments, biomarqueurs Tau, Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau dans le plasma) et des biomarqueurs non spécifiques (cytokines de l'inflammation).
- Évaluer l'observance thérapeutique.

Les résultats de cette deuxième phase sont attendus pour le printemps 2025.

La Maladie d'Alzheimer : un fléau mondial

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative. Elle entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses provoquant la forme la plus commune des démences. Cette maladie est fréquente chez les personnes âgées, mais elle touche également les personnes jeunes. La maladie d'Alzheimer est connue essentiellement pour l'un des symptômes qu'elle engendre : la perte de mémoire. Mais elle ne se résume pas à ce simple déficit cognitif. La maladie d'Alzheimer est, en effet, une maladie neurodégénérative progressive dont les symptômes sont multiples (les neuf signes de la maladie d'Alzheimer sont : troubles du langage ; pertes de mémoire ; perte de la faculté de jugement ; difficultés dans la planification ou la résolution de problèmes ; retrait dans le travail ou les activités sociales ; désorientation ; changements d'humeur ; difficultés à accomplir des tâches du quotidien et impossibilité de reconnaître des objets ou des personnes familières.)

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, 55 millions de personnes sont atteintes de démences dans le monde. La maladie d'Alzheimer serait responsable de 60 à 80 % des cas. La démence est la 7^{ème} cause de décès sur la planète. Il y a en France 1,2 million de malades atteints de la maladie d'Alzheimer. 32 milliards d'euros, soit 37 000 euros par an et par patient : c'est le coût de la maladie d'Alzheimer en France, selon le Haut Conseil de la santé publique.

Le marché mondial des traitements contre la maladie d'Alzheimer devrait passer de 4,82 milliards de dollars en 2023 à 8,18 milliards de dollars en 2032, avec un taux de croissance annuel moyen de 8,7 % entre 2024 et 2032 (source Towards Healthcare).

À propos de Medesis Pharma

Pour avancer dans le traitement des maladies graves dépourvues de traitement efficace, Medesis Pharma conçoit des candidats médicaments en s'appuyant sur sa technologie propriétaire Aonys® d'administration de principes actifs sous forme de nanogouttelettes par voie buccale qui rend efficace le delivery des principes actifs dans toutes les cellules, avec un passage de la Barrière Hémato Encéphalique

Cette approche innovante est appliquée à de futurs médicaments pour traiter des maladies majeures dépourvues de traitements efficaces : la Maladie d'Alzheimer, la Maladie de Huntington, certains cancers résistants.

Medesis Pharma développe également des traitements dédiés aux populations contaminées ou irradiées après un accident nucléaire civil ou militaire.

Société biopharmaceutique française implantée près de Montpellier, Medesis Pharma est à l'origine de 15 publications scientifiques, détient 12 familles de brevets et 72 brevets, fruits de 17 années de recherche.

Les actions Medesis Pharma sont cotées sur Euronext Growth Paris : FR001844464 - ALMDP

Pour plus d'information :

www.medesispharma.com

MEDESIS PHARMA

Jean-Claude Maurel

Tél.: +33 4 67 03 03 96

contact@medesispharma.com

CALYPTUS

Marie Calleux

Tél. : +33 1 53 65 68 68

medesispharma@calyptus.net

¹ Wilson EN, Do Carmo S, Iulita MF, Hall H, Ducatenzeiler A, Marks AR, Allard S, Jia DT, Windheim J, Cuello AC (2017) BACE1 inhibition by microdose lithium formulation NP03 rescues memory loss and early stage amyloid neuropathology. *Transl Psychiatry* 7, e1190.

Wilson EN, Do Carmo S, Iulita MF, Hall H, Austin GL, Jia DT, Malcolm JC, Foret MK, Marks AR, Butterfield DA, Cuello AC (2018) Microdose Lithium NP03 Diminishes Pre-Plaques Oxidative Damage and Neuroinflammation in a Rat Model of Alzheimer's-like Amyloidosis. *Curr Alzheimer Res* 15, 1220–1230.